

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اردبیل
دانشکده پزشکی

پایان نامه

جهت دریافت درجه دکترای حرفه ای پزشکی

موضوع:

بررسی میزان فراوانی ناقلی استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین و
وانکومايسين در بينی پرستاران شاغل در بیمارستان امام خمینی اردبیل در سال

۱۳۸۸

استاد راهنما:

دکتر محسن ارزنلو

استاد مشاور:

دکتر شهرام حبیب زاده

نگارش:

پریسا احدی

شماره پایان نامه: ۰۳۷۶

شهریور ۹۰

با سپاس فراوان از یگانه کردگار هستی بخش که درباره اش آیه ی شریفه ی « الذی علم بالقلم، علم الانسان ما لم يعلم » مصداق پیدا می کند . آن ذات مطلقى که اولین معلم انسان معرفى میگردد و همواره یارى گر من در این مسیر پر فراز و نشیب بود.

تقديم به ساحت مقدس **حضرت ولی عصر** که با ظهور ملکوتی اش نمازهایمان تا خدا بالا میروند قنوت هایمان پر از کبوتران عرش می شوند رکوع هایمان کمر شیطان را میشکنند وسجده هایمان را خدا به رخ فرشتگان می کشد.

تقديم به :

تنها تکیه گاه زندگیم ، **پدر بزرگوارم** که دست های پرصلابتش و شانه های استوارش همواره تسلى بخش خستگی هایم بود.

تقديم به :

آرام جانم ، سنگ صبورم ، **مادر مهربانم** او که وجودش اسطوره ی فداکاری است او که سراسر عشق است و گذشت نازنینی که بی هیچ بهانه ای دوستش می دارم وبر دستان مهربانش بوسه ی مهر می نشانم.

تقدیم به :

تنها خواهرم ، **ماریای عزیزم** که در دریای زیبای چشمانش و ترنم نگاه مهربانش نقش خاطرات کودکیان موج می زند باشد که همیشه ی زندگیش شادی و لبخند میهمان گل وجودش باشد.

تقدیم به:

تنها مالک سرزمین قلبم، همسر نازنینم **محمد** که در نیمه راه زندگی همسفرم شد و وجودش مایه ی قرار من شد باشد که همیشه برقرار ماند تا بی قرار نشوم ، پس دل را جایگاه والایش می دانم و نگاهم را غرق در وجودش میکنم تا در تندباد زندگی لبخندش را سایه بان آرامشم کند.

تقدیم به :

نفسم، فرشته ی کوچکم ، هدیه ی شیرین خداوند ، فرزند دلبندم **امیر رضای نازنینم** که لبخند زیبایش تنها بهانه ی من است برای زنده بودن

واز بودنش برایم عادتی ساخته که بی او بودن را هرگز باور ندارم باشد که سهم او از زندگی یک عمر شادی شود و شادمانی.

تقدیم به :

استاد بزرگوار و برجسته ام آقای دکتر محسن ارزنلو که مانند قطره ی ناچیزی در مقابل اقیانوس بیکران علم و دانش ایشان بودم و راهنمایی های بی دریغشان همواره شامل حال من بود.

تقدیم به :

استاد گرانقدرم آقای دکتر شهرام حبیب زاده به پاس زحمات بی دریغشان.

و

با تشکر فراوان از سرکار خانم جنتی که در نگارش این پایان نامه بسیار کمک کردند .

و

تقدیم به تمام بیمارانی که طب را بر بالینشان آموختم باشد که التیام بخش جزئی از آلامشان باشم

فهرست مطالب

| عنوان | صفحه |
|--|------|
| فصل اول- کلیات | |
| ۱-۱- مقدمه | ۲ |
| ۲-۱- تعریف واژه ها | ۳ |
| ۳-۱- اهداف | ۳ |
| ۴-۱- فرضیات | ۳ |
| ۵-۱- میکروب شناسی استافیلوکوکوس اورئوس | ۴ |
| ۱-۵-۱- استافیلوکوک ها | ۴ |
| ۲-۵-۱- استوماتوکوک ها | ۴ |
| ۳-۵-۱- پلانوکوک ها | ۴ |
| ۴-۵-۱- میکروکوک ها | ۴ |
| ۶-۱- ویژگی های کلی | ۵ |
| ۱-۶-۱- ساختار های آنتی ژنی | ۵ |
| ۱-۱-۶-۱- کپسول | ۵ |
| ۲-۱-۶-۱- پروتئین A | ۶ |
| ۳-۱-۶-۱- پلی ساکارید A | ۶ |
| ۴-۱-۶-۱- پپتیدوگلیکان | ۶ |
| ۵-۱-۶-۱- گیرنده های سطحی | ۶ |
| ۲-۶-۱- آنزیم های خارج سلولی | ۷ |
| ۱-۲-۶-۱- کوآگولاز | ۷ |
| ۲-۲-۶-۱- لیپاز | ۷ |

- ۱-۶-۲-۳- استافیلوکیناز ۷
- ۱-۶-۲-۴- هیالورونیداز ۸
- ۱-۶-۲-۵- انواع پروتئازها ۸
- ۱-۶-۲-۶- نوکلئاز ۸
- ۱-۶-۲-۷- کاتالاز ۸
- ۱-۶-۲-۸- پنی سیلیناز ۸
- ۱-۶-۳- سموم استافیلوکوکی ۸
- ۱-۶-۳-۱- همولیزین ها ۹
- آلفا- همولیزین ۹
- بتا- همولیزین ۹
- گاما- همولیزین ۹
- دلتا- همولیزین ۹
- ۱-۶-۳-۲- اتروتوکسین استافیلوکوکی ۹
- ۱-۶-۳-۳- توکسین اگزفولیاتیو ۱۰
- ۱-۶-۳-۴- توکسین سندروم شوک سمی ۱۰
- ۱-۶-۷- بیماری های ناشی از باکتری ۱۰
- ۱-۶-۷-۱- بیماری های چرکی ۱۰
- ۱-۶-۷-۱-۱- فولیکولیت ۱۱
- ۱-۶-۷-۱-۲- کورک ۱۱
- ۱-۶-۷-۱-۳- کفکیرک ۱۱
- ۱-۶-۷-۱-۴- زرد زخم ۱۱
- ۱-۶-۷-۱-۵- پنومونی ۱۱
- ۱-۶-۷-۱-۶- آرتریت چرکی و استئومیلیت ۱۲
- ۱-۶-۷-۱-۷- عفونت های ناشی از سوختگی ۱۲

- ۱-۷-۱-۸- آندوکاردیت ۱۲
- ۱-۷-۲- بیماری های وابسته به سموم ۱۲
- ۱-۷-۲-۱- سندروم پوست سوخته ی استافیلوکوکی ۱۳
- ۱-۷-۲-۲- زرد زخم تاوولی ۱۳
- ۱-۷-۲-۳- سندروم شوک سمی ۱۳
- ۱-۷-۲-۴- مسمومیت غذایی ۱۳
- ۱-۷-۳- درمان ۱۴
- ۱-۸- اپیدمیولوژی استافیلوکوکوس اورئوس ۱۴
- ۱-۸-۱- جایگاه به عنوان فلور ۱۴
- ۱-۸-۲- راه انتقال باکتری ۱۵
- ۱-۹-۱- انتقالی بینی استافیلوکوکوس اورئوس ۱۵
- ۱-۹-۱-۱- اپیدمیولوژی و الگوی انتقالی بینی در افراد ۱۵
- ۱-۹-۲- فاکتورهای موثر بر انتقالی بینی استافیلوکوکوس اورئوس ۱۶
- ۱-۹-۳- اهمیت کلینیکی انتقالی بینی استافیلوکوکوس اورئوس ۱۶
- ۱-۹-۳-۱- عفونت های اکتسابی از جامعه ۱۶
- ۱-۹-۳-۲- عفونت های بیمارستانی ۱۶
- ۱-۱۰-۱- سویه های MRSA ۱۷
- ۱-۱۰-۱-۱- مقدمه ی کوتاه راجع به مقاومت های آنتی بیوتیکی استافیلوکوکوس اورئوس ۱۷
- ۱-۱۰-۲- اهمیت کلینیکی سویه های MRSA ۱۷
- ۱-۱۰-۲-۱- MRSA موجود در نمونه های بیمارستانی ۱۷
- ۱-۱۰-۲-۲- MRSA اکتسابی از جامعه ۱۸
- ۱-۱۰-۳- ویروالانس و پاتوژنز استافیلوکوکوس اورئوس ۱۸
- ۱-۱۰-۳-۱- مشخصات ویروالانس MRSA اکتسابی از جامعه ۱۸

| | |
|----|--|
| ۱۹ | ۱-۱۰-۴- مکانیسم های مقاومت آنتی بیوتیکی |
| ۱۹ | ۱-۱۰-۴-۱- مکانیسم مقاومت به بتالاکتام..... |
| ۲۰ | ۱-۱۰-۴-۲- مکانیسم مقاومت به وانکومایسین |
| ۲۱ | ۱-۱۱-۱- استافیلوکوکوس های مقاوم به متی سیلین |
| ۲۲ | ۱-۱۱-۱- ژنتیک در MRSA..... |
| ۲۳ | ۱-۱۱-۲- سیر تکاملی MRSA..... |

فصل دوم: بررسی متون

| | |
|----|----------------------------------|
| ۲۵ | ۱-۲- مروری بر مطالعات گذشته..... |
|----|----------------------------------|

فصل سوم: مواد و روش ها

| | |
|----|---|
| ۳۱ | ۱-۳- مواد شیمیایی و محیط های کشت |
| ۳۱ | ۲-۳- مشخصات محل اجرای طرح، طراحی مطالعه و افراد مورد مطالعه..... |
| ۳۲ | ۳-۳- جمع آوری و جداسازی نمونه های استافیلوکوکوس اورئوس |
| ۳۲ | ۳-۴- آزمایش کواگولاز |
| ۳۳ | ۳-۴-۱- روش انجام آزمایش کواگولاز به روش لوله ای |
| ۳۳ | ۳-۴-۲- روش انجام آزمایش کواگولاز به روش روی لام |
| ۳۴ | ۳-۵- تست DNAase..... |
| ۳۴ | ۳-۶- بررسی مقاومت ضد میکروبی |
| ۳۵ | ۳-۷- آزمایش تعیین حساسیت به روش دیسک دیفیوژن |
| ۳۵ | ۳-۷-۱- روش تعیین حساسیت ایزوله های جمع آوری شده به روش دیسک دیفیوژن |
| ۳۶ | ۳-۸- تهیه ی لوله استاندارد ۰/۵ مک فارلند |
| ۳۷ | ۳-۸-۱- روش تهیه لوله ۰/۵ مک فارلند |
| ۳۸ | ۳-۹- آماده سازی تلقیح |
| ۳۸ | ۳-۹-۱- روش استاندارد |

| | |
|----|---|
| ۳۹ | ۳-۹-۲- روش تهیه ی سوسپانسیون مستقیم |
| ۳۹ | ۳-۱۰- تلقیح محیط های کشت |
| ۴۰ | ۳-۱۱- قرار دادن دیسک ها |
| ۴۱ | ۳-۱۲- تعیین MIC و حساسیت استافیلوکوکوس های جمع آوری شده به اگزاسیلین و ونکومايسين |
| ۴۲ | ۳-۱۳- تهیه ی آنتی بیوتیک ها |
| ۴۲ | ۳-۱۴- توزین پودرهای آنتی بیوتیک |
| ۴۳ | ۳-۱۵- تهیه ی محلول های ذخیره |
| ۴۵ | ۳-۱۶- تعیین MIC به روش رقت در آگار |
| ۴۵ | ۳-۱۷- محیط کشت |
| ۴۷ | ۳-۱۸- آماده سازی نمونه ی تلقیحی |
| ۴۸ | ۳-۱۹- گرم خانه گذاری پلیت ها |
| ۴۸ | ۳-۲۰- قرائت پلیت ها و تعیین MIC |

فصل چهارم: نتایج

| | |
|----|--|
| ۵۱ | ۴-۱- میزان ناقلی MRSA و MSSA |
| ۵۲ | ۴-۲- MIC اگزاسیلین و وانکومايسين |
| ۵۳ | ۴-۳- الگوی مقاومت سویه های MRSA و MSSA به آنتی بیوتیک ها |

فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

| | |
|----|-----------------|
| ۵۷ | ۵-۱- بحث |
| ۶۱ | ۵-۲- نتیجه گیری |
| ۶۱ | ۵-۳- پیشنهادات |
| ۶۱ | ۵-۴- محدودیت ها |
| ۶۲ | منابع |
| ۶۹ | چکیده ی انگلیسی |

فهرست جداول

- جدول (۴-۱): شیوع ناقلی بینی استافیلوکوکوس اورئوس حساس به متی سیلین و استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین بین پرسنل پرستاری بخش های مختلف بیمارستان امام خمینی اردبیل..... ۵۱
- جدول (۴-۲): فراوانی و رنج MIC اگزا سیلین و وانکوما یسین برای MRSA و MSSA جدا شده از پرسنل پرستاری به روش رقت در آگار..... ۵۲
- جدول (۴-۳): الگوی مقاومت سویه ها نسبت به آنتی بیوتیک های تیکوپلانین و پرستینامایسین..... ۵۴
- جدول (۴-۴): حساسیت آنتی بیوتیکی گونه های استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده از مخاط بینی پرستاران به روش دیسک دیفیوژن..... ۵۵

فهرست علائم اختصاری

MRSA : Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*

MSSA : Methicillin Susceptible *Staphylococcus aureus*

SSS : Scaled Skin Syndrome

TSST1 : Toxic Shock Syndrome Toxin1

CA-MRSA : Community Acquired Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*

HA-MRSA : Hospital Acquired Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*

PBPS: Penicillin Binding Protein

VRSA : Vancomycin Resistant *Staphylococcus aureus*

MIC : Minimum Inhibitory Concentration

CLSI : Clinical Laboratory Standards Institute

چکیده

بررسی میزان فراوانی ناقلی استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین و وانکومایسین در بینی پرستاران شاغل در بیمارستان امام خمینی اردبیل در سال ۱۳۸۸

پیشینه و هدف: استافیلوکوکوس اورئوس یکی از مهم ترین و شایع ترین عوامل عفونت های بیمارستانی در سراسر دنیاست. در این مطالعه ما میزان ناقلی استافیلوکوکوس اورئوس را بررسی کردیم و پروفایل مقاومت ضد میکروبی آن را نسبت به آنتی بیوتیک های مختلف شامل پنی سیلین، آمپی سیلین، اریترومایسین، کلیندامایسین، وانکومایسین، آموکسی کلاو، سیپروفلوکساسین، سفتریاکسون، سفازولین، ایمی پنم، کوتریموکسازول، ریفامپیسین، پریستینامایسین، تیکوپلانین، لینوزولید و موپیروسین مشخص کردیم. **مواد و روش ها:** در این مطالعه که از شهریور ماه تا دی ماه ۱۳۸۸ انجام گرفت، نمونه ی سوآپ بینی از ۱۷۳ پرستار جمع آوری شد. حداقل غلظت مهاري (MIC) اگزامپلین و وانکومایسین برای نمونه ها به روش رقت در آگار تعیین شد. الگوی مقاومت ضد میکروبی سایر آنتی بیوتیک ها به روش دیسک دیفیوژن تعیین شد.

نتایج: در این مطالعه ۴۱ نفر (۲۳/۶۹٪) از ۱۷۳ نفر افراد حامل استافیلوکوکوس اورئوس بودند که ۳۵ نفر (۲۰/۲۳٪) حامل استافیلوکوکوس اورئوس حساس به متی سیلین و ۶ نفر (۳/۴۶٪) حامل نوع مقاوم به متی سیلین بودند. نتایج نشان داد که لینوزولید، موپیروسین، سیپروفلوکساسین و کوتریموکسازول حساس ترین آنتی بیوتیک ها برای استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین هستند. استافیلوکوکوس اورئوس های حساس به متی سیلین نسبت به بسیاری از آنتی بیوتیک ها حساس بودند، بیشترین مقاومت نسبت به آموکسی کلاو وجود داشت که شامل ۵۷/۷٪ نمونه ها بود. حداقل غلظت مهاري تیکوپلانین برای استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین ۰/۰۵-۰/۲۵ میکروگرم بر میلی لیتر و برای استافیلوکوکوس اورئوس حساس به متی سیلین $0/01 <$ میکروگرم بر میلی لیتر بود. بر اساس تست MIC، تمام نمونه ها به وانکومایسین حساس بودند. ۴ مورد (۴/۱۱٪) از ۳۵ مورد استافیلوکوکوس اورئوس حساس به متی سیلین و ۵ مورد (۳/۸۳٪) از ۶ مورد استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین نسبت به پریستینامایسین مقاوم بودند. حداقل غلظت مهاري پریستینامایسین در مورد استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین $240 >$ میکروگرم بر میلی لیتر برای ۵ سویه از ۶ سویه و $0/01 >$ میکروگرم بر میلی لیتر برای ۱ سویه از ۶ سویه بود و در مورد استافیلوکوکوس اورئوس حساس به متی سیلین $240 >$ میکروگرم بر میلی لیتر برای ۲ سویه و ۳۰ میکروگرم بر میلی لیتر برای ۲ مورد دیگر بود.

نتیجه گیری: با توجه به شیوع نسبتاً بالای ناقلی استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین در میان پرستاران، غربالگری دوره ای افراد ضروری به نظر می رسد و با توجه به بروز مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک های جدید مانند پریستینامایسین و تیکوپلانین در عدم حضور فشار انتخابی آنتی بیوتیکی پیشنهاد می شود این آنتی بیوتیک ها قبل از به کار گیری در درمان عفونت های استافیلوکوکوس اورئوس، مورد ارزیابی قرار گیرند.

کلیدواژه ها: پرسنل پرستاری، استافیلوکوکوس اورئوس ، ناقلی بینی ، مقاومت آنتی بیوتیکی

فصل اول :

کلیات

۱-۱- مقدمه

از زمان های دور استافیلوکوکوس اورئوس یکی از مهم ترین و شایع ترین عوامل عفونت های بیمارستانی در سراسر دنیا است (۱). اما ظهور گونه های مقاوم به متی سیلین (MRSA)^۱ در سال ۱۹۶۰ درگیری جدی ای در مورد عفونت های استافیلوکوکوس اورئوس ایجاد کرد (۲).

بین سویه های MRSA و سویه های حساس به متی سیلین (MSSA)^۲ تفاوت های زیادی از لحاظ میکروبیولوژیکی، اپیدمیولوژیکی و درمانی وجود دارد و در علائم بالینی هم متفاوتند. از لحاظ میکروبیولوژیک این نمونه ها مقاوم به چند دارو هستند و به بسیاری از آنتی بیوتیک های مرسوم پاسخ نمی دهند و این بسیاری از راه کارهای درمانی را در مورد استافیلوکوکوس اورئوس محدود می کند (۳). برخی از سویه های MRSA چندین فاکتور بیماری زایی را بیان می کنند که باعث بیماری های شدیدتر توسط آن ها می شود (۴). از لحاظ بالینی عفونت های ناشی از MRSA باعث مورتالیته و موریبیدیته ی بالایی می شوند (۵).

استافیلوکوکوس مقاوم به متی سیلین در بسیاری از بیمارستان های جهان اندمیک می باشد (۶). پرستاران که در تماس نزدیک با بیماران هستند دارای ریسک بالایی برای ناقلی MRSA هستند و اغلب به ناقلین دائمی یا گذرا تبدیل می شوند (۷).

ناقلی MRSA توسط کادر سلامت از دو لحاظ مهم است . اولاً "گاهی اوقات منبع عفونت های استافیلوکوکی درون زاد است و ناقلی MRSA ممکن است ناقلین را در معرض عفونت های استافیلوکوکی بعدی قرار دهد (۶ ، ۸). در ثانی ناقلین دائمی به عنوان منبع باکتری هستند و می توانند این باکتری را هم به بیماران بستری در بیمارستان و هم به خانواده و افراد نزدیک انتقال دهند (۶ ، ۹).

^۱ . Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*

^۲ . Methicillin Susceptible *Staphylococcus aureus*